

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/485, 9/70</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/26780</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/06369 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 14. November 1997 (14.11.97) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 52 188.2      16. Dezember 1996 (16.12.96)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> CREMER, Karsten [DE/DE]; Vorgebirgsstrasse 47, D-53119 Bonn (DE). LUESSEN, Henrik [DE/DE]; Tannenweg 31, D-56579 Rengsdorf (DE). <b>(74) Anwalt:</b> FLACCUS, Rolf-Dieter, Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
<b>(54) Title:</b> FLAT MEDICAMENT PREPARATION FOR THE APPLICATION AND RELEASE OF BUPRENORPHINE OR A PHARMACOLOGICALLY COMPARABLE SUBSTANCE IN THE BUCCAL CAVITY, AND METHOD OF PRODUCING THE SAME  <b>(54) Bezeichnung:</b> FLACHE ARZNEIZUBEREITUNG ZUR APPLIKATION UND FREISETZUNG VON BUPRENORPHIN ODER EINER PHARMAKOLOGISCH VERGLEICHBAREN SUBSTANZ IN DER MUNDHÖHLE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG  <b>(57) Abstract</b>  The invention concerns a solid medicament preparation which can decompose in aqueous media and has a flat-, foil-, paper- or wafer-type presentation for the application and release of active substances in the buccal cavity. The invention is characterized in that it contains buprenorphine, an active substance which is pharmacologically comparable thereto, or a therapeutically suitable salt of buprenorphine or of the pharmacologically comparable active substance.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Eine feste, in wässrigen Medien zerfallsfähige Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buprenorphin, einem dem Buprenorphin pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Buprenorphins oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.		

Flache Arzneizubereitung zur Applikation und Freisetzung von Buprenorphin oder einer pharmakologisch vergleichbaren Substanz in der Mundhöhle und Verfahren zu ihrer Herstellung

Vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneizubereitung zur Applikation von Buprenorphin oder pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen im Bereich der Mundhöhle bzw. der Mundschleimhaut. Sie betrifft insbesondere eine Zubereitung, die flach und als folien-, papier- oder oblatenartige Darreichungsform ausgestaltet ist.

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt, bei dem aufgrund homogener Dicke, Dichte und Breite ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis besteht. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beschreibt DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial z.B. in Form eines Trennpapieres mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Vorzerteilung in Dosiereinheiten vom Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

Ausmaß von wenigen Prozent der eingenommenen Dosis im Blutkreislauf (McQuay & Moore, in: Buprenorphine, Hrsg. Cowan & Lewis, New York 1995). Der Grund für die mangelnde Bioverfügbarkeit liegt vermutlich im weitgehenden Abbau der Substanz während der ersten Leberpassage nach der gastrointestinalen Resorption („First-pass Effekt“). Eine Möglichkeit, den First-pass-Effekt bei der oralen Verabreichung zu umgehen, besteht darin, den Wirkstoff bereits an der Mundschleimhaut zur Resorption zu bringen. Wirkstoff, welcher hier ins Blut übertritt, muß nicht als erstes das Pfortadersystem und damit in konzentrierter Form die den Wirkstoff metabolisierende Leber passieren, um in den zentralen Körperkreislauf zu gelangen. Voraussetzung für eine buccale oder sublinguale Applikation ist jedoch die ausreichende Permeabilität der oralen Mucosa für den Wirkstoff unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Da Buprenorphin in sehr geringen Dosen wirksam ist und außerdem die erforderlichen physikochemischen Charakteristika besitzt, ist die buccale oder sublinguale Applikation sehr attraktiv.

Tatsächlich befinden sich - zumindest in Deutschland - neben den injektabilen Darreichungsformen keine peroralen, sondern nur sog. Sublingualtabletten mit Buprenorphin im Handel (Temgesic® sublingual). Diese Tabletten würdigen zwar - wenn auch vorwiegend durch die Einnahmевorschrift, denn nur diese, nicht die Tablette an sich, legt die sublinguale Gabe nahe - die Tatsache, daß eine sublinguale Applikation des Wirkstoffes der peroralen vorzuziehen ist; sie bieten jedoch ein für

phin bereitzustellen, die den Wirkstoff in der Mundhöhle freisetzt, ohne die im Stand der Technik beschriebenen Nachteile zu besitzen.

Die Aufgabe wird entsprechend den Merkmalen des Anspruchs dadurch gelöst, daß eine Arzneizubereitung auf der Basis eines flächigen, folien-, papier- oder oblatenartigen Wirkstoffträgers bereitgestellt wird, welche als Wirkstoff Buprenorphin bzw. eines seiner therapeutisch geeigneten Salze oder eine therapeutisch vergleichbare Wirksubstanz enthält. Eine Arzneizubereitung nach Anspruch 1 ist, wie im folgenden dargelegt werden soll, einer konventionellen Darreichungsform zur Verabreichung von Buprenorphin sowohl unter wirtschaftlichen als auch unter therapeutischen Gesichtspunkten weit überlegen und eignet sich insbesondere einerseits zur Analgesie bei starken Schmerzzuständen, andererseits zur Therapie der Opiat oder Cocainabhängigkeit im Sinne einer Substitutionstherapie oder eines Entwöhnungsprogrammes.

Die Arzneizubereitung nach Anspruch 1 kann bei der Applikation direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebracht werden. Durch die flächige Ausgestaltung befindet sich sofort nach der Applikation etwa die Hälfte der ohnehin großen Oberfläche der Darreichungsform unmittelbar auf der Mucosa. Das freigesetzte Buprenorphin findet also für den Eintritt in den Körper zwei besonders günstige Faktoren vor, nämlich eine kurze Diffusionsstrecke und eine große Diffusionsfläche. Hierdurch wird der Anteil an Buprenorphin herabgesetzt, der verschluckt wird, was bei vielen anderen Wirkstoffen nicht sonderlich problematisch wäre. Bei Buprenorphin jedoch ist das Verschlucken von Wirkstoff möglichst zu vermei-

über dem Wirkstoff als die mucoadhäsive Schicht besitzt. Hierdurch kann vermieden werden, daß durch die Freisetzung in den Speichel der Mundhöhle statt zur Schleimhaut Wirkstoffverluste eintreten.

Erfindungsgemäße Arzneizubereitungen sind auch solche, die neben dem Wirkstoff Buprenorphin oder einem diesem pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff noch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten. Eine solche Zubereitung kann in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft sein. Zum einen ist es eine anerkannte Methode zur Behandlung mehrerer gleichzeitig auftretender Symptome oder Zustände, eine fixe Wirkstoffkombination in einem Medikament zu verabreichen. Hierzu lassen sich beliebige, therapeutisch sinnvolle Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Zubereitung einarbeiten. Zum anderen ist die erfindungsgemäße Kombination eines Opiatwirkstoffes mit einer anderen Substanz, welche die spezifischen Risiken einer Opiatverabreichung reduzieren kann, besonders sinnvoll und vorteilhaft. So lassen sich beispielsweise - gegebenenfalls partielle- Opiatantagonisten wie etwa Nalbuphin, Naloxon oder Naltrexon mit dem Opiatwirkstoff kombinieren, was zur Folge hat, daß die Sucht- bzw. Gewöhnungsgefahr durch die wiederholte Verabreichung der Zubereitung dadurch verringert wird, daß sich die Dosis nicht steigern läßt, ohne gleichzeitig eine Steigerung des antagonistischen Effektes in Kauf zu nehmen. Von der Wahl eines geeigneten Antagonisten sowie des Dosisverhältnisses in der Zubereitung wird der Erfolg dieser Strategie abhängen.

Wenn auch Buprenorphin - gegebenenfalls in Form eines seiner therapeutisch akzeptablen Salze - der am meisten bevorzugte Wirkstoff ist, betrifft die Erfindung auch

Da von der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung ein gegenüber bekannten Zubereitungen erhöhtes Ausmaß der Bioverfügbarkeit zu erwarten ist, muß die Dosierung gegebenenfalls angepaßt werden. Im Falle des Buprenorphins wird die analgetische Einzeldosis bei 0,1 bis 1 mg liegen, in der Suchttherapie bzw. Substitutionstherapie jedoch möglicherweise deutlich höher.

Die Herstellung der Arzneizubereitung erfolgt erfindungsgemäß in mehreren Schritten. Zur Herstellung des bahnförmigen Ausgangsmaterials, aus dem zuletzt entweder die Einzeldosen oder aber ganze Verpackungseinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden, sind zwei grundlegende Verfahrensvarianten geeignet. Die erste Gruppe von Verfahren umfaßt jene, bei denen mit wässrigen bzw. lösemittelhaltigen Flüssigkeiten teilweise höherer Viskosität ein Band oder eine Prozessfolie gleichmäßig beschichtet und anschließend einem Trocknungsprozeß unterworfen wird. Hierzu wird zunächst die Beschichtungsmasse hergestellt, wozu mindestens ein wasserlösliches, zur Filmbildung befähigtes Polymer, der oder die Wirkstoffe und eine geeignete, verdampfbare Flüssigkeit innig gemischt werden müssen. Bedarfweise können weitere Hilfsstoffe wie zerfallmodifizierende Polymere, Weichmacher, Füllstoffe, texturvermittelnde Substanzen, Pigmente, Farbstoffe, Geschmackkorrigenzien, Löslichkeitsvermittler, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Glättungsmittel, Mattierungsmittel, Zerfallbeschleuniger etc. eingearbeitet werden. Alternativ läßt sich das bahnförmige Ausgangsmaterial durch thermoplastische Formung, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeiten herstellen. Hierzu gehören alle Hot-Melt-Beschichtungs- und alle Extrusionsverfahren. Eine Voraussetzung ist in diesem Fall, daß das zur Filmbildung

## A N S P R Ü C H E

1. Feste, in wässrigen Medien zerfallsfähige Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buprenorphin, einem dem Buprenorphin pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Buprenorphins oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.
2. Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch den Zusatz eines haftungsvermittelnden Hilfsstoffes oder Hilfsstoffgemisches mit bio- bzw. mucoadhäsiven Eigenschaften ausgerüstet ist.
3. Arzneizubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht bio- bzw. mucoadhäsive Eigenschaften besitzt.
4. Arzneizubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht bio- bzw. mucoadhäsive Schicht eine im Vergleich zur bio- bzw. mucoadhäsiven Schicht geringere Permeabilität gegenüber dem Wirkstoff besitzt.
5. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.

13. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, zur Filmbildung befähigten Polymer in einem geeigneten, hydrophilen Lösemittel, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer gelöster bzw. suspendierter Hilfsstoffe, gelöst wird, daß in einem zweiten Schritt die Lösung bzw. Suspension in einem kontinuierlichen Verfahren mit gleichmäßiger Dicke auf ein Band oder eine Prozeßfolie aufgetragen wird, wo sie in einem dritten Schritt vom Lösemittel weitgehend befreit wird, wodurch ein blatt- oder bandförmiges Ausgangsmaterial entsteht, aus dem im vierten Schritt die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden.

14. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, thermoplastischen, zur Filmbildung befähigten Polymer, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer Hilfsstoffe, unter Einwirkung von Wärme und/oder Druck zu einem blatt- oder bandförmigen Ausgangsmaterial ausgeformt wird, aus dem in einem zweiten Schritt die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden.

15. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere gleichzeitig oder nacheinander hergestellte blatt- oder bandförmige Ausgangsmaterialien zu einem mehrschichtigen Material zusammengefügt werden, aus dem die Dosis oder Mehrdoseneinheit abgeteilt werden.